4. Med. Universitätsklinik, Berlin
Robert-Koch-Krankenhaus, Leiter: Prof. Dr. Dennig.

Klinische Beobachtungen mit Tyronormantherapie bei Morbus Basedow

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Luise-Charlotte Wittfoth
Wolfshagen.

Tag der Promotion: 10. Oktober 1936.

Würzburg 1936
Buchdruckerei Richard Mayr

447

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535701_0003

Die Veröffentlichungen Blums über die hormonalen Eigenschaften des Blutes geben an, daß 1. im Blut ein den Epithelkörperchen entstammendes Hormon, 2. eine der Schilddrüse entgegengesetzt wirkende Substanz kreist, ein Hemmstoff oder „Katechin". Die nach Entfernung der Epithelkörperchen auftretende Tetanie wurde vermieden, wenn man den Tieren kein Fleisch gab, dafür aber Kohlehydrate und viel Milch. Die weitere Ueberlegung ging dort hinaus: wenn die Milch imstande ist, bei Abwesenheit von Fleisch die Tetanie zu verhüten, so müßte auch das Blut die gleiche Schutzkraft aufweisen. Diese Annahme traf zu: die Tetanie kommt nicht zum Ausbruch, wenn man Tiere fleischfrei mit Milch, Kohlehydraten und frischem Blut ernährte. So stellte Blum seine „Schutzkost" zusammen, die zunächst nur bei Tetanie in Anwendung gebracht wurde. Da Epithelkörperchenmangel oft durch Schilddrüse gebessert wird, stellte man Versuche an, ob nicht umgekehrt bei thyreotoxischen Zuständen die Blumsche Schutzkost antithyreotoxisch wirken könne. Blum wurde durch das Resultat nicht enttäuscht. Die Angabe Blums, daß im Blut eine Substanz kreist, die dem Hormon der Schilddrüse entgegengesetzt arbeitet, zog eine große Zahl von Experimenten nach sich, mit diesem Stoff die Basedowsche Krankheit zu beeinflussen. Die Versuche, das Zuviel des Schilddrüsenhormons durch Zufuhr von Normalblut bei Blumscher Schutzkost auszugleichen, konnten deshalb beim Menschen zu keinem Erfolg führen, weil das frische Blut den Widerwillen der Kranken erregte. Deswegen versuchte er, die wirksame antithyreoidale Substanz aus dem Blut zu isolieren. Er stellte einen Stoff her in Form des Trockenblutes, den er Hämokrinin nannte. Im Tierversuch, den Herzfeld und Scholz an Fischen anstellten, hob das Hämokrinin genau so gut wie Frischblut die thyreotoxische Wirkung der Thyroxin- oder Basedowblutzusätze zum Wasser auf.

Da aber vom Hämokrinin täglich 60 Tabletten genommen werden mußten, erstrebte Blum ein Mittel, das größere Mengen dieses „Katechins" in konzentrierter Form bringt. So stellte er zusammen mit

den Sächsischen Serumwerken das Tyronorman her, das im Grundumsatz die steigernde Wirkung von einverleibtem Schilddrüsenjodeiweiß vollkommen paralysierte. In Versuchen an Kaninchen und Fischen wurde gezeigt, daß das Tyronorman die Tiere vor der Intoxikation mit Schilddrüsenhormon zu schützen vermag. Die klinischen Untersuchungen ergaben verschiedene Ansichten.

Das Tyronorman, das sich im Tierversuch so gut bewährt hatte, wurde zunächst von Frieder und Herzfeld klinisch bei Morbus Basedow in Anwendung gebracht. Ihre therapeutischen Erfolge wurden 1933 veröffentlicht. Frieder und Herzfeld waren mit dem Ergebnis der Tyronormantherapie durchaus zufrieden: Unter 18 Fällen, die mit Tyronorman behandelt wurden, befanden sich nur zwei Versager. Von diesen beiden hatte der eine einen Tumor mit sekundärer Anämie, der andere konnte wegen unzuverlässiger Angaben nicht recht ausgewertet werden. Das Tyronorman wurde nur bei schweren Fällen von Morbus Basedow verwendet, bei denen eine Operation wegen des ernsten Zustandes nicht ausgeführt werden konnte. In allen Fällen brachte das Medikament eine Gewichtszunahme und ein Absinken des Grundumsatzes und der Pulszahl hervor. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 4—6 Wochen.

Auch Schöneberg, der an der Ersten Medizinischen Klinik der Charité Versuche mit Tyronorman anstellte, berichtete über günstige Beeinflussung des Morbus Basedow und der Thyreotoxikosen durch Tyronorman. Seine Beobachtungen belaufen sich auf 17 Schilddrüsenerkrankte, von denen nur 4 Kranke in klinischer, die übrigen in ambulanter Behandlung standen. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen, in denen die Kranken außer Tyronorman bei Blumscher Schutzkost keinerlei Medikamente erhielten. Von 9 ausgeprägten Basedowfällen wurden 5 deutlich gebessert. Von 8 „Thyreotoxikosen" wirkte Tyronorman bei 5 Kranken so günstig, daß sie nach 5 Wochen ohne Beschwerden waren, der Grundumsatz fiel um etwa 20% ab. Eine Patientin, bei der ein Jahr nach einer Strumektomie wieder Basedowsymptome aufgetreten waren, und 2 Kranke mit Jod-Basedow blieben durch Tyronorman völlig unbeeinflußt. Schöneberg kommt zu dem Schluß, daß Tyronorman zu-

sammen mit Blumscher Schutzkost bei der Basedowschen Krankheit günstig wirkt.

Weiter hat Nossen Versuche mit Tyronorman unternommen und damit gute therapeutische Erfolge erzielt. Die Wirkung des Präparates tritt zwar erst meist nach 8 Wochen auf — also langsamer als beim Jod —, hält aber länger an. Nossen behandelte seine Kranken zum größten Teil ambulant und ließ sie ihre alltägliche Arbeit verrichten. Trotz dieser für einen Basedowkranken schlechten Bedingungen hatte Nossen gute Resultate zu verzeichnen. Er hält Tyronorman nicht nur therapeutisch, sondern auch wirtschaftlich für bedeutungsvoll.

Inzwischen ist Tyronorman in vielen anderen Kliniken ausprobiert worden und hat häufig nicht zu dem erwarteten Erfolg geführt. Dies beweist die Umfrage über die Behandlung der Basedowschen Krankheit, in der sich Dennig in einer der Fragen an die Kliniker wendet, welche Erfahrungen mit Tyronorman, Solvitren und anderen Präparaten gemacht worden sind. Die Antworten lauten durchaus nicht übereinstimmend. Während Berger, Graz öfter gute Erfolge mit Tyronorman gesehen hat, kommen Schloffer, Prag und Starlinger, Wien über die Wirksamkeit des Präparates zu keinem klaren Ergebnis. Kirschner, Heidelberg und Schmidt, Prag erwähnen das Präparat nicht.

Nonnenbruch, Prag, Nordmann, Berlin, Sturm, Jena und Zimmermann, Wien geben an, daß sie von der Anwendung des Tyronormans keine Erfolge gesehen haben.

Wir berichten im folgenden über 4 mittelschwere bis schwere Basedowkranke, die in der 4. Medizinischen Universitätsklinik Berlin mit Tyronorman behandelt wurden. Um die Einwirkung des Mittels festzustellen, wurden diese Kranken besonders genau beobachtet. Zunächst wurden sie 4 Wochen lang bei völliger Bettruhe nur mit Blumscher Schutzkost und kleinen Mengen Luminal gehalten. Der Grundumsatz wurde 2—3 mal in der Woche bestimmt. Es ist ja bekannt, daß beim Morbus Basedow nicht selten unter Bettruhe, Milieuwechsel und allgemeiner Beruhigung Besserungen auftreten. Erst nachdem hierin eine Konstanz eingetreten war, ist Tyronorman gegeben worden unter weiterem Einhalten von Bettruhe und Blumscher Schutzkost.

1. Senta F., 34 Jahre alt.

Die Anamnese ergibt, daß die Kranke früher nie ernstlich krank gewesen ist.

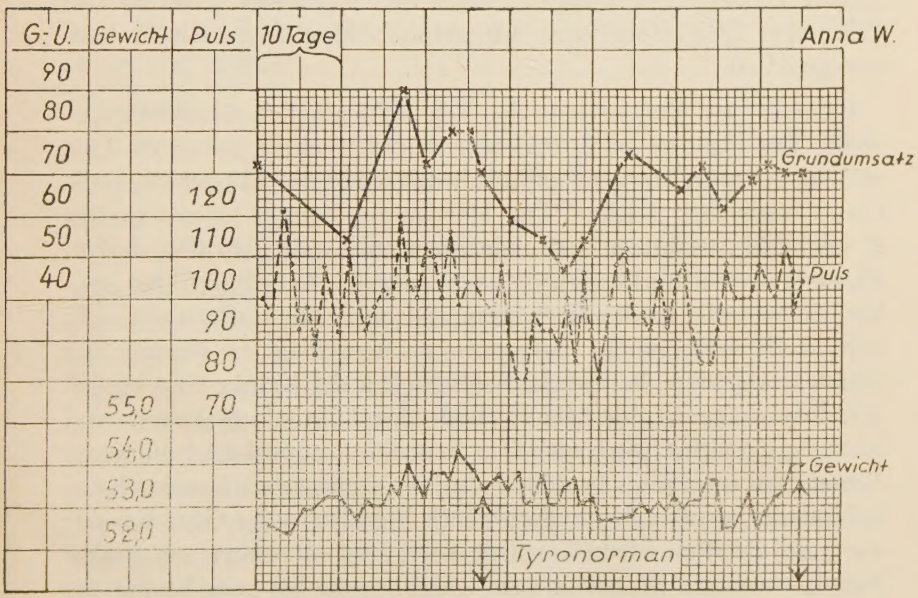
1934 im Anschluß an eine Entbindung bemerkte sie, daß sie äußerst leicht erregbar und unruhig wurde. Es trat heftiges Herzklopfen auf, und der Halsumfang wurde größer. Sie hatte weder über Zittern noch über Haarausfall und Schweißausbrüche zu klagen. Trotz guten Appetites hat die Kranke in kurzer Zeit 17 Pfund an Gewicht abgenommen. Der Befund zeigt eine Frau in schlechtem Ernährungszustand, mit deutlichem Exophthalmus, positivem Graefeschem und Stellwagschem Zeichen. Es bestehen außer einer kleinapfelgroßen, derben Struma Tachykardie, lebhafte Reflexe und starker Dermographismus. Bei der Aufnahme wird ein Grundumsatz von + 36% festgestellt, Puls 108, Gewicht 42,0 kg. Nach 28 Tagen strengster Bettruhe beträgt der Grundumsatz + 44%, das Körpergewicht 41,3 kg, die Pulszahl 84. Das Allgemeinbefinden hat sich nicht gebessert. Hier wird mit 3 × 2 Tabletten Tyronorman begonnen. Von 74 Tagen wurden an 59 Tagen 3 × 2, an den übrigen 3 × 3 Tabletten Tyronorman verabreicht.

Die Gesamtwirkung war folgende: Der Zustand besserte sich weder subjektiv noch objektiv. Es traten zunehmende Unruhe und Herzbeschwerden auf. Der Grundumsatz stieg von + 44% am Anfang der Behandlung auf + 93% am Schluß, der Puls von 84 auf 96 Schläge in der Minute, das Gewicht verbesserte sich von 40,3 kg auf 42,0 kg und hat somit gerade den Gewichtsausgangspunkt erreicht. Diese Gewichtsaufbesserung von 1,7 kg ist das einzig Positive, das in der ganzen Tyronormanzeit zu verzeichnen ist. Daß aber auch dies kein Erfolg sein kann, ist ohne weiteres klar, wenn man bedenkt, daß diese geringe Gewichtszunahme in einer 2½ monatelanger Behandlungszeit zustandegekommen ist. Nach dem Tyronorman wurde die Kranke mit Röntgenstrahlen behandelt. Frau F. hat sich unserer Beobachtung entzogen. Nach Angaben einer Nachbarin hat sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus in den ersten 8 Wochen stark an Gewicht zugenommen und machte einen vollkommen gesunden Eindruck. Seit Anfang des Jahres 1936 hat sie wieder abgenommen und ist unruhig und erregbar geworden.

2. Anna W., 43 Jahre alt.

Anamnese: Der Beginn der Erkrankung datiert aus dem Jahre 1929 und machte sich durch lästiges Herzklopfen, Händezittern, Haarausfall, Zunahme des Halsumfanges, Schwitzen, Gewichtsabnahme und Obstipation bemerkbar. Sie gibt an, früher mit Jodtabletten behandelt worden zu sein, die Herzklopfen und Atemnot verursacht haben sollen. 1934 erfolgte Zunahme aller Beschwerden; die Kranke wird im Februar 1935 in unserer Klinik aufgenommen.

Befund: Bei der Aufnahme befindet sich die Kranke in gutem Ernährungszustand. Neben großer Unruhe bestehen Tachykardie, Exophthalmus mäßigen Grades mit Glanzauge, positivem Stellwagschem Symptom und lebhaften Reflexen. Es ist eine faustgroße, knotige, auf beiden Seiten gleichmäßig stark entwickelte Struma fühlbar. Die erste Grundumsatzbestimmung in der Klinik bei Ruhe ergibt einen Wert von + 73% bei 100 Pulsschlägen und 52,5 kg Körpergewicht. Am 35. Tage des Krankenhausaufenthaltes ist unter Bettruhe, Blumscher Schutzkost und Luminal eine Grundumsatzerhöhung von + 70% erreicht worden; der Puls ist auf 100 Schlägen geblieben, das Gewicht auf 53,3 kg angestiegen. Nachdem nun 34



Tage hindurch 3 × 2 Tabletten Tyronorman gegeben worden sind, resultiert eine Gewichtszunahme von 0,7 kg — also noch weniger als vor dem Tyronorman allein bei Bettruhe und Blumscher Schutzkost —, der Puls ist um weniges höher als zu Beginn der Behandlung, der Grundumsatz ist auf + 70% stehen geblieben. Nachdem ganz in den ersten Tagen des Tyronormans ein Absinken auf + 48% stattgefunden hatte, stieg er bereits in der zweiten Woche auf + 70% und darüber hinaus an. Später wurde die Kranke in günstigem Zustande mit Jod vorbehandelt zur Operation gebracht und konnte geheilt entlassen werden.

3. Rudolf C., 58 Jahre alt.

Anamnese: 1933 befiel den Kranken angeblich nach schweren seelischen Erregungen große Unruhe. Es setzte starkes Herzklopfen ein, das ihm Angstgefühl verursachte. Er nahm rapide an Gewicht ab. Es wurden ihm außer Bettruhe Jodpräparate verordnet. 1934 traten langsam die Augäpfel hervor. Er litt stark unter Herzklopfen, Unruhe, Schweißausbrüchen und Zittern der Glieder. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde die Schilddrüse mit Röntgenbestrahlungen behandelt, die seinen Zustand vorübergehend besserten. Im November 1934 erfolgt seine Aufnahme in die 4. Medizinische Universitätsklinik.

Befund: Der Kranke befindet sich im leidlichen Ernährungszustand. Die Haut ist warm und sehr feucht. Es bestehen große Lidspalten, ein mittelstarker Exophthalmus, schütteres Haupthaar, positives Graefesches Zeichen. Der Halsumfang beträgt 38 cm. Im linken Schilddrüsenlappen fühlt man einen etwa walnußgroßen, derben Knoten; der rechte Lappen ist kaum merkbar vergrößert. Bei starker Tachykardie ist das Herz gering dilatiert. Die Reflexe sind lebhaft, außerdem ist ein ausgeprägter, feinschlägiger Tremor der Hände vorhanden. Bei der Aufnahme wiegt der Kranke 64,4 kg, hat 120 Pulsschäge in der Minute und einen Grundumsatzwert von + 52%. Zunächst wird auch ihm Bettruhe, Luminal und Blumsche Schutzkost verordnet. In den ersten 14 Tagen seines Krankenhausaufenthaltes geht es ihm außerordentlich schlecht: der Grundumsatz steigt an, der Puls bleibt konstant hoch, und es beginnt ein starker Gewichtsabsturz. So hat er vom Aufnahmetag bis zum Beginn der

Tyronormantherapie — das sind 26 Tage — rund 4,0 kg abgenommen. Am Tage der ersten Tyronormangaben steht der Grundumsatz auf + 58% bei 104 Pulsschlägen und einem Gewicht von 59,4 kg.

Das Präparat wurde 23 Tage bei diesem Kranken angewendet, von dem er 10 Tage 3 × 2 in den restlichen 13 Tagen 3 × 3 Tabletten bekam. Unter den Tyronormangaben zeigt sich subjektiv und objektiv eine akute Verschlechterung: die Unruhe steigert sich, es quälen ihn starkes Herzklopfen und Luftmangel; der Kranke macht einen völlig erschöpften Eindruck. Am 49. Tage des Krankenhausaufenthaltes stellt sich eine Bronchopneumonie ein, der Kranke gerät in einen komatösen Zustand, aus dem er sich nach einer Bluttransfusion für kurze Zeit erholt, um am nächsten Tage in tiefem Koma ad exitum zu kommen.

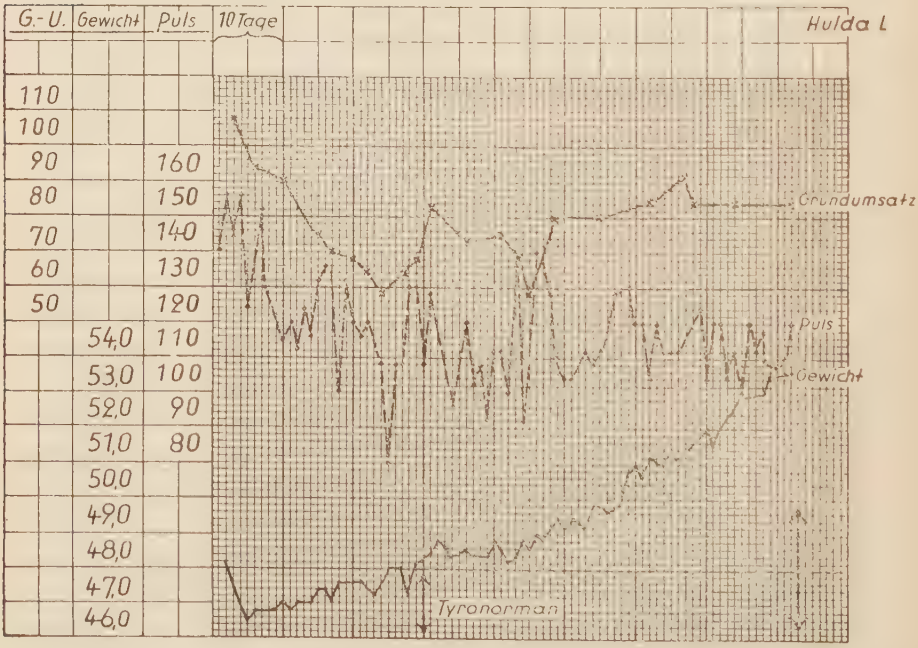
Der Sektionsbefund ergibt eine parenchymatöse Struma. In den oberen Teilen des linken Schilddrüsenlappens ist ein teils fibrinöser, teils verfetteter Adenomknoten vorhanden. Es besteht starker Exophthalmus beiderseits. Ober- und Unterlappen der rechten Lunge befinden sich im Stadium der grau-roten Hepatisation, außerdem ist der rechte Mittellappen gebläht. Es wird eine frische, fibrinöse Pleuritis festgestellt. Linkes und rechtes Herz sind hypertrophiert und dilatiert.

4. Hulda L., 49 Jahre alt.

Die Kranke gibt an, daß sie im Jahre 1927 wegen hohen Blutdruckes und starker Kopfschmerzen im Rudolf-Virchow-Krankenhaus gewesen ist.

Seit 1934 klagt sie über Herzklopfen, Atemnot, Haarausfall, Schweißausbrüche, Zittern in allen Gliedern, große Erregbarkeit, allgemeine Körperschwäche und starke Diarrhoen. Die Augen sind hervorgetreten und kommen ihr starr vor. Der Schlaf ist unruhig. Trotz des bestehenden Heißhungers hat sie in wenigen Monaten 30 Pfund an Gewicht abgenommen. Der Befund ergibt eine große, schlecht ernährte Kranke in reduziertem Körperzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind gut durchblutet, warm und feucht, ausgeprägter Dermographismus. Die Augen sind groß, protrahiert und glänzend, Graefesches und Stellwagsches Zeichen positiv. Das Herz ist bei starker Tachykardie nach links und rechts dilatiert. Es sind

ausgesprochener, feinschlägiger Tremor der Hände und lebhafte Reflexe vorhanden. Die erste Grundumsatzbestimmung in der Klinik zeigt eine Erhöhung um + 108% an, bei 156 Pulsschlägen und einem Körpergewicht von 48,1 kg. Nach einem Monat strengster Bettruhe und Blumscher Schutzkost, die ein Absinken des Grundumsatzes auf + 85%, des Pulses auf 120 Schläge und ein Ansteigen des Gewichtes um 0,3 kg bewirkt hatten, wurde mit Tyronormangaben begonnen. Es wurden 7 Tage 3 × 2, in den anschließenden 45 Tagen 3 × 3 Tabletten verabreicht. Beim Absetzen des Präparates ist der Grundumsatz, der während der Tyronormankur nur geringe Schwankungen nach oben und unten machte, auf gleicher Höhe wie zum Anfang, nämlich + 85%; ebenfalls ist der Puls auf 120 Schlägen in der Minute geblieben. Dieser letzte Fall unterscheidet sich von den drei vorherbeschriebenen nur dadurch günstig, daß in 52 Tagen eine Gewichtszunahme von rund 5,0 kg erzielt worden ist.



Das subjektive Befinden der Kranken hat sich nicht gebessert. Unruhe, Luftmangel und Zittern der Glieder sind unvermindert stark geblieben. Nach dem Absetzen des Tyronormans wurde die Kranke ebenfalls mit Jod und Röntgenstrahlen behandelt. Nach der Entlassung aus dem Krankenhause fühlte sie sich zunächst wohler. Die Wirkung der ersten Röntgenbestrahlungsserie war aber nicht anhaltend. Es stellten sich wieder Gewichtsabnahme, Unruhe und Herzklopfen ein. Im Januar 1936 ließ sich die Kranke deswegen erneut zwecks nochmaliger Behandlung in unserer Klinik aufnehmen.

Zum Schluß möchte ich die im Anschluß an jeden Fall beschriebenen Resultate zur besseren Uebersicht in Tabellenform zusammenbringen:

	Aufnahme:			Nach Bettruhe und Blumscher Schutzk.			Nach Anwendung von Tyronorman in			
	Gew.	Puls	G. U.	Gew.	Puls	G. U.	Gew.	Puls	G. U.	Tagen
	kg		%	kg		%	%		%	
1. Fall	42,0	100	+ 36	40,3	84	+ 44	42,0	95	+ 93	74
2. Fall	52,2	105	+ 73	53,3	103	+ 70	54,0	104	+ 70	34
3. Fall	64,4	116	+ 52	59,4	109	+ 58	57,5	105	+ 75	23
4. Fall	48,1	146	+108	48,4	116	+ 85	53,5	113	+ 85	52

Die Pulszahl gibt den Durchschnittswert von 3 Tagen an.

Die Resultate der Tyronormantherapie sind folgende:

In einem Fall ist eine erhebliche Gewichtszunahme erfolgt. Bei einem zweiten Kranken ist ein Gewichtsabsturz verzögert worden. Bei dem gleichen Kranken hat das Tyronorman aber nicht verhindern können, daß ein Koma basedowicum mit tödlicher Pneumonie auftrat.

Bei keinem Kranken wurde der Grundumsatz herabgesetzt.

Bei keinem der Kranken wurde die Tachykardie günstig beeinflußt.

Bei keinem der vier beschriebenen Fälle wurden Tremor, Unruhe, Schweißausbrüche, Exophthalmus und seelischer Zustand gebessert.

Unser Bericht umfaßt zwar nur die kleine Zahl von 4 Kranken, aber die Beobachtungsbedingungen waren ganz besonders günstige: Monatelange klinische Beobachtung mit sehr häufigen Bestimmungen des Grundumsatzes. Es wurde davon abgesehen, weitere Kranke mit Tyronorman zu behandeln, da die geringen Erfolge in keinem Verhältnis zu den hohen Kosten und zu dem Zeitverlust stehen. Die Ergebnisse der Tyronormananwendung reichen nicht entfernt an die wichtigsten Behandlungsarten des Morbus Basedow heran: die Jodbehandlung (vgl. Dennig und Schuelke), die Röntgenbestrahlung und die Operation.

Die klinische Untersuchung an Menschen hat wie so oft die viel versprechenden Ergebnisse der Tierversuche nicht bestätigen können. Immerhin sind weitere Untersuchungen in dieser Richtung wohl nicht aussichtslos.

Literatur.

Blum, F., Endokrinol. 8. 1931 S. 241.

— Deutsche Med. Wochenschrift 1932 Bd. II Nr. 48 S. 1874.

— Schweizerische Med. Wochenschrift 1933 Bd. II S. 777.

Dennig, H. u. E. Schuelke, Münchener Med. Wochenschrift 1934 Bd. II S. 1263.

Herzfeld, E. u. A. Frieder, Münchener Med. Wochenschrift 1931 Bd. I S. 226.

Herzfeld, E., P. Mayer-Umhöfer, Scholz, Klinische Wochenschrift 1931, Bd. I Nr. 17 S. 788.

— Klinische Wochenschrift 1931, Bd. II Nr. 41 S. 1908.

Herzfeld, E. P. Mayer-Umhöfer, Klinische Wochenschrift 1932 Bd. II Nr. 34 S. 1432.

Herzfeld, E. u. A. Frieder, Deutsche Med. Wochenschrift 1933 Bd. I Nr. 3 S. 84.

Nossen, H., Medizinische Klinik 1935 Bd. II Nr. 43 S. 1406.

Schöneberg, Schweizerische Med. Wochenschrift 1933 Bd. II S. 783.

Umfrage: „Die Behandlung der Basedowschen Krankheit" Med. Klinik 1935 Bd. II Nr. 40 S. 1290; Nr. 41 S. 1324; Nr. 42 S. 1359.

Lebenslauf.

Ich, Luise-Charlotte Gertrud Wittfoth wurde am 22. Januar 1909 als Tochter des Lehrers Ernst Wittfoth in Wolfshagen Kreis Prenzlau geboren. Ostern 1929 bestand ich am Städtischen Oberlyzeum in Eberswalde die Reifeprüfung. Ich studierte 11 Semester Medizin, 6 vorklinische und 5 klinische, von denen ich 9 Semester an der Universität zu Berlin und 2 Semester an der Universität in Greifswald gewesen bin. Ostern 1932 machte ich das ärztliche Vorexamen in Berlin und im Juli 1935 die ärztliche Staatsprüfung ebenfalls in Berlin. Während des praktischen Jahres, das ich am 1. August 1935 begonnen habe, habe ich 5 Monate an der 4. Medizinischen Universitätsklinik am Robert-Koch-Krankenhaus und 3 Monate an der Universitäts-Hautklinik und -poliklinik der Charite gearbeitet. Augenblicklich bin ich wieder Medizinalpraktikantin an der 4. Med. Universitätsklinik im Robert-Koch-Krankenhaus und werde hier bis zum Abschluß des praktischen Jahres bleiben.

Es sei mir erlaubt, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Dennig für die Anregung und Förderung der Arbeit zu danken.

Luise-Charlotte Wittfoth.